

Farmacologie en toxicologie van MDMA, deel 1

Henk van Wilgenburg

Inleiding

De geschiedenis van MDMA gaat terug tot 1898 en begint met de synthese van deze betrekkelijk eenvoudige op amfetamine gelijkende stof. In 1914 verkrijgt het farmaceutische bedrijf Merck patent op het middel en brengt het als vermageringsmiddel op de markt. Bij het aflopen van het patent bleek het deze belofte niet waar gemaakt te hebben. Enerzijds kwam dit door de gedragsveranderingen die het veroorzaakt, maar waarschijnlijk ook doordat de eetlustremming die het teweegbrengt slechts van tijdelijke aard is. Na verloop van enige tijd treedt gewenning op en verdwijnt het effect op eetlustremming, terwijl andere negatieve effecten blijven bestaan. Geen farmaceutisch bedrijf dat daarna nog belangstelling voor de stof toonde.

Tot in de jaren zeventig van de vorige eeuw had de wetenschap geen belangstelling voor MDMA. In 1973 is de letaliteit van mescaline en aanverwante stoffen, waarvan MDMA behoort, bij verschillende diersoorten bestudeerd. In 1978 rapporteerden Shulgin en Nichols dat MDMA een gemakkelijk te controleren bewustzijnstoestand veroorzaakt, met emotionele en sensuele boventonen. Zij suggereerden de mogelijkheid het middel in de psychotherapie toe te passen. Onder de beroepsbeoefenaars was de mening echter sterk verdeeld over de bruikbaarheid van MDMA voor dit doel. Ook in het begin van de jaren tachtig verschenen er enkele wetenschappelijke publicaties, maar pas vanaf 1985, toen het middel in de Verenigde Staten verboden werd, begonnen

veel meer onderzoekers zich voor MDMA te interesseren.

In het begin van de jaren zeventig dook het middel voor het eerst op als straatdrug voor recreatief gebruik en in het begin van de jaren tachtig was de stof al zo populair dat het werd aangeduid met mooie namen zoals ecstasy, xtc, adam, essence en love. De enorme populariteit onder jongeren, het frequente gebruik tijdens discoavonden en de ongelukken die ermee gebeurden, maken de vraag om wat voor stof het hier nu uiteindelijk gaat nog steeds actueel. Wat is de werking, wat zijn de bijwerkingen, veroorzaakt MDMA verslaving, is het toxisch voor het zenuwstelsel en voor ander organen, en is de schade tijdelijk of blijvend? Bij het beantwoorden van deze vragen zal men zien dat onze kennis hierover nog verre van volledig is.

De meeste kennis is verkregen uit dierexperimenteel onderzoek en kan niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar de mens. Klinisch farmacologisch onderzoek is zo goed als onmogelijk, doordat het gebruik onder alle omstandigheden bij de wet verboden is. Voor het humane onderzoek moet dus teruggegrepen worden naar de literatuur hierover, uit de periode voordat het tot verboden middel werd verklaard. De beschrijvingen van na die tijd zijn veelal onbetrouwbaar, omdat ze berusten op retrospectief onderzoek met betrekking tot gebruik van illegaal verkregen MDMA, waarvan de sterkte en eventuele verontreiniging met andere stoffen meestal niet bekend zijn.

Xtc of ecstasy is de ‘straatdrug’ en MDMA is de zuivere stof. Als gebruikers zouden krijgen wat ze verwachten, dan zou de enige werkzame stof in xtc het MDMA moeten zijn, en het zal inmiddels wel duidelijk dat dit niet altijd het geval is. Daarom spreken we hier verder over MDMA wanneer dit als zuivere stof wordt

Henk van Wilgenburg (✉)

Dr. H. van Wilgenburg is als farmacoloog verbonden aan het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam. E-mail: h.vanwilgenburg@amc.uva.nl.

bedoeld en over xtc wanneer het gaat om de illegaal vervaardigde tabletten, waarin in principe van alles kan zitten.

Chemie

Chemisch is MDMA (3,4-methyleendioxymethamphetamine) verwant aan de psychostimulant amfetamine en aan mescaline, het uit de Midden-Amerikaanse peyote-cactus gewonnen hallucinogeen. Andere designer-drugs, die structureel op MDMA lijken en meer of minder verwant zijn aan amfetamine of mescaline, zijn de gelijktijdig in 1989 onder de werkingsfeer van de Opiumwet gebrachte stoffen DMA (2,5-dimethoxyamfetamine), DOET (2,5-dimethoxy-4-ethylamfetamine), MMDA (5-methoxy-3,4-methyleendioxymethamphetamine), PMA (4-methoxyamfetamine) en TMA (3,4,5-trimethoxyamfetamine). Al deze stoffen zijn net als MDMA bewustzijnsbeïnvloedende middelen, die kunnen leiden tot psychische en lichamelijke schade. Chemisch en farmacologisch zijn deze stoffen ook verwant aan de middelen DOB (2,5-dimethoxy-4-bromoamfetamine) en MDA (3,4-methyleen-dioxy-amfetamine), die vanwege de sterke hallucinogene werking reeds in 1986 onder het regime van de Opiumwet waren gebracht.

Voor de synthese van illegaal MDMA wordt als uitgangsstof safrol of myristicine gekozen. De typische methyleendioxy-structuur van MDMA is terug te vinden in deze natuurlijke producten. Myristicine is een van de hoofdbestanddelen van nootmuskaatolie, dat wordt gebruikt als voedseladditief om het aroma. Safrol komt hierin ook voor, maar wordt vooral gewonnen uit de bast van de Noord-Amerikaanse plant sassafras. Nootmuskaat staat bekend om zijn hallucinogene werking wanneer het in relatief grote hoeveelheden wordt ingenomen. Van het sterk aromatische safrol is in de jaren zestig aangetoond dat het voor ratten en muizen kankerverwekkend is. Voor mensen wordt aangenomen dat een dosis van 0,66 mg/kg risico's inhoudt.

Zuivere MDMA is een praktisch geurloze, witte kristallijne stof. Wanneer MDMA hieraan niet voldoet, is dit een aanwijzing dat nog tussenproducten aanwezig zijn. Dit zijn niet-stabiele producten, geel van kleur en met een zoetige, vanilleachtige geur. Dit gevoegd bij de feiten dat de illegale tabletten *asoms* sterk in dosis variëren, *bdat* bewust of onbewust ander psychoactieve stoffen bijgemengd zijn, en *cdat* de farmaceutische kwaliteit van de tabletten sterk kan verschillen (snel of minder snel uiteenvallend en daardoor sneller of langzamer opgenomen), maakt het gebruik van illegale tabletten tot een riskante aangelegenheid.

Farmacologische werking

Het meest opvallende effect van MDMA is dat het de afgifte bevordert van de stof 5-hydroxytryptamine (5-HT ofwel serotonine) aan zenuwuiteinden, en dat vervolgens de heropname van serotonine in de zenuwuiteinden wordt geblokkeerd. In mindere mate geldt dit voor de afgifte van dopamine. Serotonine en dopamine zijn beide neurotransmitters, stoffen die de prikkeloverdracht tussen zenuwcellen in de hersenen verzorgen.

De effecten op serotonineafgifte en -heropname lijken het belangrijkst te zijn en zijn daarom het meest onderzocht. Evenals andere neurotransmitters wordt serotonine in zenuwuiteinden opgeslagen in kleine blaasjes, nadat het in de cel gevormd is. Na een zenuwprikkel wordt een deel van de serotonine afgegeven in de synapspleet, waarna het zich bindt met specifieke receptoren. De serotonine wordt vervolgens in de ruimte tussen de cellen ten dele enzymatisch afgebroken en afgevoerd en ten dele weer in het zenuwuiteinde opgenomen. Na een eenmalige toediening van MDMA ontledigen de blaasjes met serotonine acuut, waarna het herstel circa 24 uur in beslag neemt. Bij chronische blootstelling kan het herstel enkele weken duren. Bij ratten en muizen is onder de microscoop waarneembare schade aan de zenuwuiteinden aangetoond.

Ook andere aan MDMA verwante stoffen vertonen deze effecten op de serotonine- en dopamineafgifte. Bij MDA en MBDB (methylbenzodioxolbutamine) overheert eveneens het serotonine-effect; bij amfetamine is echter het dopamine-effect sterker.

Gedragseffecten

Bij proefdieren veroorzaakt MDMA een spectrum aan effecten die kunnen worden toegeschreven aan activatie van het sympathische zenuwstelsel. De neurotransmitter die bij het sympathische zenuwstelsel hoort is noradrenaline, een stof die structuurgelekenis vertoont met amfetamine. Onder invloed van MDMA zijn de pupillen verwijd, neemt de speekselvloed toe, is de temperatuur verhoogd, terwijl de eetlust geremd is. Deze effecten lijken sterk op de effecten die ook met amfetaminen gezien worden, met inbegrip van verhoogde motorische activiteit en toegenomen hartslag. In complexe situaties waarbij het gedrag bestudeerd wordt, lijken de veranderingen in motorische activiteit echter meer op veranderingen die worden waargenomen onder invloed van hallucinogenen dan die onder invloed van amfetamine. Deze observaties, tezamen met de subjectieve humane waarnemingen, vormen de basis voor de veronderstelling

dat MDMA en analogen een aparte klasse van psychoactieve stoffen vertegenwoordigen.

In studies waarbij dieren getraind werden bepaalde stoffen van elkaar en ten opzichte van een zoutoplossing te onderscheiden, bleek dat amfetamine door MDMA vervangen kon worden zonder dat de dieren dit merkten. Dit bleek niet te lukken wanneer de sterk hallucinogene stof DOM door MDMA vervangen werd. Dit wijst erop dat bij de onderzochte proefdieren het stimulerende profiel van MDMA belangrijker is dan het hallucinogene profiel. Uit verder onderzoek is dit effect van MDMA toegeschreven aan de interactie met serotonine en speelt dopamine daarbij nauwelijks een rol.

Zelfstimuleringsgedrag

Een maat voor psychische afhankelijkheid is zelftoedieningsgedrag. Dieren kunnen zichzelf, door een pedaaltje in te drukken, een kleine dosis toedienen via een canule die rechtstreeks op de bloedbaan is aangesloten. Lage doses MDMA blijken tot frequenter zelftoedieningsgedrag te leiden dan hogere doses. In sommige gevallen was bij resusaapjes dit effect nog sterker dan gezien wordt met de sterk verslavende stof cocaïne. Deze waarnemingen maken het aannemelijk dat gebruik door de mens zou kunnen leiden tot psychische afhankelijkheid.

Lotgevallen van MDMA in het lichaam

De gegevens die ons uit dierexperimenteel onderzoek ter beschikking staan, laten een halfwaardetijd voor MDMA zien van 73 tot honderd minuten bij ratten. Daarna zijn zeker nog gedurende 24 uur metabolieten, die gevormd zijn door afbraak van MDMA, in het bloed terug te vinden. Een deel van deze metabolieten is ook psychoactief; een daarvan is MDA, dat bekend staat om zijn hallucinogene werking. Een andere metaboliet is neurotoxisch, maar deze is niet in de hersenen aangetoond.

Algemene toxicologie bij dieren

Het is aangetoond dat hoge doses MDMA bij ratten, honden en apen epileptische aanvallen kunnen veroorzaken. Honden die dagelijks 15 mg/kg lichaamsgewicht MDMA ontvingen, vertoonden verschroding van de testis, terwijl de prostaat in omvang toenam. De dosis

waarbij 50% van de muizen binnen 24 uur overlijden wordt geschat op 80 tot 115 mg/kg. Bij ratten is deze dosis vastgesteld op 49 mg/kg wanneer MDMA ingespoten werd, en op 325 mg/kg wanneer het oraal werd toegeleid. Apen en honden zijn het meest gevoelig. Doseringen van respectievelijk 22 mg/kg en 14 mg/kg zijn reeds voldoende om 50% van de dieren te doden na intraveneuze toediening van MDMA. De sterftekans van muizen neemt toe naarmate de dieren dichter op elkaar gepakt zitten; een karakteristiek verschijnsel dat ook onder invloed van amfetamine wordt gezien.

Effecten op het zenuwstelsel

Alles wijst erop dat bij langere blootstelling aan MDMA de hoeveelheid serotonine in de hersenen is afgangen. Ook is de activiteit van het enzym dat een rol speelt bij de vorming van serotonine verminderd, worden minder afbraakproducten van serotonine gevonden en zijn de plaatsen waar serotonine heropgenomen wordt gereduceerd. Deze toxicische effecten blijven nog geruime tijd aantoonbaar na staken van het MDMA-gebruik. Bepaalde zenuwuitlopers, die serotonine bevatten, zijn niet meer aantoonbaar, suggererend dat deze zenuwuitlopers beschadigd zijn.

Opvallend is dat deze effecten gevonden worden bij uiteenlopende diersoorten, van ratten tot mensapen. Muizen zijn minder gevoelig, maar bij hogere doses treden deze verschijnselen ook bij deze diersoort op. Het herstel neemt een half jaar tot een jaar in beslag bij ratten, die voordien dagelijks 10 tot 20 mg/kg toegediend kregen. Bij apen lijken deze beschadigingen permanent te zijn en zich niet meer te herstellen.

Er zijn andere aanwijzingen dat de schade aan de serotonine bevattende zenuwuiteinden samenhangt met veranderd metabolisme van dopamine onder invloed van MDMA. Hierbij ontstaan reactieve tussenproducten, die verantwoordelijk kunnen zijn voor de schade. Wanneer de voorraad dopamine in de cellen vóór de MDMA-toediening wordt verlaagd, neemt de toxiciteit af, en omgekeerd neemt de toxiciteit toe bij toename van de dopaminevoorraad.

Deze gegevens zijn alle afkomstig van proefdieren en laten zich niet zonder meer vertalen naar de mens. Bovendien is het nog verre van duidelijk waardoor de schade aan de serotonine en dopamine bevattende cellen veroorzaakt wordt. In het vervolgartikel zal nader ingegaan worden op wat er bekend is van de effecten van MDMA op de mens.